

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3350051号
(P3350051)

(45) 発行日 平成14年11月25日 (2002. 11. 25)

(24) 登録日 平成14年 9 月13日 (2002. 9. 13)

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

P I

C 0 7 C 201/12

C 0 7 C 201/12

205/12

205/12

205/56

205/56

253/30

253/30

255/41

255/41

請求項の数 5 (全 11 頁)

(21) 出願番号

特願平5-508606

(86) (22) 出願日

平成 4 年10月30日 (1992. 10. 30)

(65) 公表番号

特表平7-500837

(43) 公表日

平成 7 年 1 月26日 (1995. 1. 26)

(86) 国際出願番号

P C T / U S 9 2 / 0 9 3 0 0

(87) 国際公開番号

W O 9 3 / 0 9 0 7 7

(87) 国際公開日

平成 5 年 6 月13日 (1993. 5. 13)

審査請求日

平成11年10月29日 (1999. 10. 29)

(31) 優先権主張番号

7 8 5, 8 5 1

(32) 優先日

平成 3 年10月31日 (1991. 10. 31)

(33) 優先権主張国

米国 (U S)

(73) 特許権者 999999999

アボット・ラボラトリーズ

アメリカ合衆国、イリノイ・60064・

6050、アボット・パーク、アボット・パ

ーク・ロード・100、チャド・0377/エ

イ・ビー・6・デュー2

(72) 発明者

ワン、シュウ・シー

アメリカ合衆国60085イリノイ州ハー

ク・シティ、グリーンリーフ・コート

4118番

(74) 代理人

999999999

弁理士 青山 隆 (外 1 名)

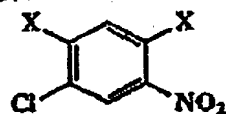
審査官 爾見 武志

最終頁に続く

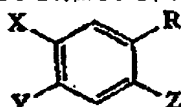
(54) 【発明の名称】 フッ素化安息香酸の製造法

(57) 【特許請求の範囲】.

【請求項 1】 式:



(式中、Xはクロロまたはフルオロ)を有する化合物を、塩基を求核試薬と反応させて得られるカルボアニオンと反応させることを特徴とする、式:



10 【請求項 2】 該カルボアニオンが、塩基をクロロホルム、ニトロアルカン、エナミン、マロン酸エステル、ペーケートエステル、シアノ酢酸エステル、マロノニトリルおよびペーケトンよりなる群から選ばれた求核試薬と反応させることにより得られる、請求項 1 に記載の方法。

特許3350051

【請求項3】該カルボアニオンが、塩基を、式:CH(R¹) (R²) NO₂で示されるニトロアルカン、式:C(NR¹R²) (R³) =CHR⁴で示されるエナミン、式:CH(R¹) (CO₂R²)₂で示されるマロン酸エステル、式:R¹C(O)CH(R²)CO₂R³で示されるベータ-ケトエステル、式:CH(CN) (R¹) CO₂R²で示されるシアノ酢酸エステル、式:CH(R¹) (CN)₂で示されるマロニトリルおよび式:R¹C(O)CH(R²)C(O)R³で示されるベータ-ジケトン(上記式中、R¹およびR²は独立に水素、アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれ;R¹およびR²は独立に水素、アルキルおよびアリールアルキルよりなる群から選ばれ;R³およびR⁴は独立に水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルよりなる群から選ばれ;R³およびR⁴は独立にアルキル、アリールおよびアリールアルキルよりなる群から選ばれ;R⁵は水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルよりなる群から選ばれ;R⁶は炭素数2~10のアルキルおよび炭素数が2~10のアルキル成分を有するアリールアルキルよりなる群から選ばれ)よりなる群から選ばれた求核試薬と反応させることにより得られる、請求項1に記載の方法。

【請求項4】該塩基が、アミン、アミジン、水酸化物、アルコキサイド、水素化物、炭酸塩および重炭酸塩よりなる群から選ばれ、請求項2に記載の方法。

【請求項5】該塩基がDBUまたは1,1,3,3-テトラメチルグアニジンであり、Rが-CH₂NO₂または-CH(NO₂)CH₃であり、Xがフルオロであり、Yがニトロであり、Zがクロロである請求項4に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

発明の技術分野

本発明は、キノロン抗菌剤の合成に使用する出発物質の製造に関する。さらに詳しくは、本発明は、キノロン合成に使用することのできるある種のハロ置換安息香酸およびアセトフェノンの製造法並びにそのような方法に有用な新規化合物に関する。

発明の背景

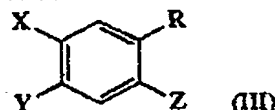
置換1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸誘導体(以下、キノロンと称する)は有効な抗菌剤であることが知られている(たとえば、米国特許第4,730,000号、チュウ(Chu)、1988年3月8日発行)。クマイ(Kumai)らのヨーロッパ特許出願公開第0303291号公報(1989年2月15日公開)に開示されているように、そのようなキノロンの合成のための出発物質としてハロ置換安息香酸およびその対応エステルおよびアセトフェノンが有用である。

とりわけ、2-クロロ-4,5-ジフルオロ安息香酸(CDFBA)、2,4,5-トリフルオロ安息香酸(TFBA)、およびその同族アセトフェノンはキノロン合成の有利な出発物質である。しかしながら、これら化合物の公知調製法は、特別な装置を要する複雑な化学;高価なまたは入手

が困難な出発物質;シアゾニウム塩の使用および分解に伴う危険などの材料の危険性;および商業的に望ましくない選択性および/または収量を伴う反応などの多くの欠点を有する。それゆえ、これらの不利な点の幾つかまたはすべてを克服した上記中間体の製造のための改良法に対する要求が存在する。

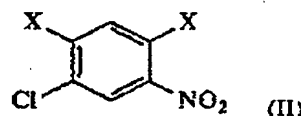
発明の要約

従って、安価で容易に入手可能な出発物質からCDFBAおよびTFBAを調製するための新規方法が開示される。本発明の一つは、式:



(式中、Xはクロロまたはフルオロ;YおよびZの一方はクロロでありYおよびZの他方はニトロ;Rは-CCl₃、-CH₂NO₂、-CH(NO₂)R¹、-CH(CO₂R²)₂、-CH(C(O)R³)₂、-CH(CN)CO₂R⁴、-CH(CO₂R⁵)COR⁶および-COR⁷よりなる群から選ばれたラジカル(式中、R¹はアルキルまたはアリールアルキル、R²はアルキル、アリールまたはアリールアルキル、ラジカル中で2度以上現れる場合にはR²およびR²は各場合に同じかまたは異なっていてよい)を有する化合物の製造法である。この方法は、

式:

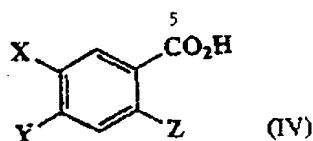


を有するニトロベンゼンを適当なカルボアニオンと反応させて該化合物(III)を生成させることを特徴とする。そのようなカルボアニオンは、塩基をニトロアルカン、エナミン、マロン酸エステル、ベータ-ケトエステル、シアノ酢酸エステル、マロニトリルおよびベータ-ジケトンよりなる群から選ばれた一つなどの求核試薬と反応させることにより得ることができる。この反応に適した塩基としては、たとえば、アミン、アミジン、水酸化物、アルコキサイド、水素化物、炭酸塩および重炭酸塩よりなる群から選ばれたものなどが挙げられる。この方法の好ましい態様は、該塩基が1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)または1,1,3,3-テトラメチルグアニジンであり、Rが-CH₂NO₂または-CH(NO₂)CH₃、Xがフルオロ、Yがニトロ、Zがクロロの置換ニトロベンゼン生成物(III)を生成するものである。

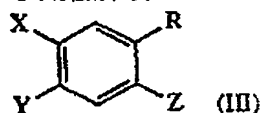
本発明の第二の発明は、式:

(3)

特許3350051

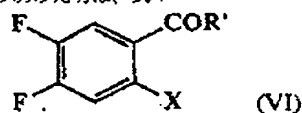


(式中、Xはクロロまたはフルオロ;YおよびZの一方はクロロ;YおよびZの他方はニトロ)を有する化合物の製造法である。この方法は、式:

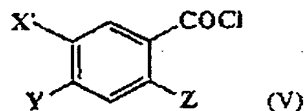


(式中、Rは $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NO}_2)\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})\text{O}$ 、 R^1 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^1)\text{COR}^1$ および $-\text{COR}^1$ よりなる群から選ばれ、 R^1 および R^1 は前記と同じ)を有するものなどの置換ニトロベンゼンを適当な酸と反応させることを特徴とする。好ましい態様において、Rは $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^1)_2$ または $-\text{CH}(\text{NO}_2)\text{R}^1$ であり、酸は硫酸または硝酸であり、約50%の硫酸または約40%の硝酸が最も好ましい。この酸化反応の生成物(IV)は、たとえば酢酸エチルまたはメチレンクロライドから再結晶することができる。

本発明の別の発明は、式:



(式中、Xはクロロまたはフルオロ、 R' はヒドロキシまたはフルオロ)を有する化合物の製造法である。この方法は、式:



(式中、 X' はクロロまたはフルオロ、YおよびZの一方はクロロ、YおよびZの他方はニトロ)を有するベンジルクロライドを適当なフッ化物、好ましくはフッ化リチウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムまたはフッ化アルキルアンモニウムと反応させることを特徴とする。ただし、この反応においては、式(VI)のXがクロロである場合は式(V)のZもまたクロロでなければならない。

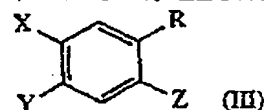
上記方法の好ましい態様において、Yはニトロであり;Zはクロロであり;使用するフルオライドはフッ化カリウムであり;フッ化反応はN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中、大気還流温度にて行う。しかしながら、すべての場合において、フッ化反応の生成物を加水分解して式(VI)において R' がヒドロキシである化合物を得

(3)

6

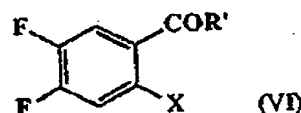
ることができる。または、フッ化反応の生成物を蒸留して式(VI)において R' がフルオロである化合物を得ることができる。

上記本発明の方法によって製造される新規な合成中間体もまた本発明に包含される。包含されるのは、式:



19

(式中、上記のように、Xはクロロまたはフルオロ;YおよびZの一方はクロロであり他方はニトロ; R は $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NO}_2)\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^1)\text{COR}^1$ および $-\text{COR}^1$ よりなる群から選ばれ、 R^1 および R^1 は前記と同じ)を有する化合物である。本発明の他の化合物は、式:



20

(式中、この場合もXはクロロまたはフルオロ、 R' はヒドロキシまたはクロロ)を有する化合物である。

発明の詳細な記載

本発明の方法および化合物は、本明細書において特に断らない限り、下記定義に従うある種の述語を用いて記載される。

「アルコキシド」なる語は、式: $\text{R}'\text{OR}$ または $(\text{R}'\text{O})_m$ (式中、 R' は以下に定義するアルキル、Mはリチウム、ナトリウム、カリウムまたはマグネシウムなどの適当なカチオン)で示される化合物をいう。

「アルキル」なる語は、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素ラジカルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられるが、これらに限られるものではない。

「アミジン」なる語は、式: $\text{R}'\text{C}(\text{CR}^1\text{R}^2)=\text{NR}'$ (式中、 R' 、 R^1 および R^2 は独立にアルキルであり、 R' はアミノおよびアルキルから選ばれ、または R' および R^1 のいずれかまたは両方が R' および R^2 のいずれかまたは両方と一緒になって式: $-(\text{CH}_2)_m-$ (式中、mは2~6)を形成する)で示される化合物であり、DBU、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジンや2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジンなどのグアニジンなどが挙げられるが、これらに限られるものではない。

「アミン」なる語は、式: $\text{N}(\text{R}^1)$ 、(式中、 R^1 は炭素数2~10のアルキルまたは炭素数2~10のアルキル成分を有するアリールアルキル)の第三級アミンまたは式: N

特許3350051

(4)

7

(R²)_n (式中、R²は式: - (CH²)_n - (式中、nは2~4)で示される基)の第三級シアミンであり、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンなどが挙げられる。これらに限られるものではない。

「アリアル」なる語は、フェニルまたはナフチルなどの単環式または縮合した2環式の芳香族炭化水素である。

「アリアルアルキル」なる語は、アルキル基を介して親分子に結合したアリアルラジカルをいい、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ナフチルベンチルなどが挙げられるが、これらに限られるものではない。

「ベーターゲトン」なる語は、式: R¹C(O)CH(R²)C(O)R³ (式中、R¹は水素、アルキル、アリアルおよびアリアルアルキルから選ばれ、R²およびR³は独立にアルキル、アリアルまたはアリアルアルキル)で示される化合物をいう。

「ベーターゲトエステル」なる語は、式: R¹C(O)CH(R²)CO₂R³ (式中、R¹は水素、アルキルおよびアリアルアルキルから選ばれ、R²はアルキル、アリアルまたはアリアルアルキル、R³はアルキルまたはアリアルアルキル)で示される化合物をいう。

「重炭酸塩」なる語は、式: M⁺HCO₃⁻ (式中、M⁺はリチウム、ナトリウムまたはカリウムなどの適当なカチオン)で示される化合物をいう。

「炭酸塩」なる語は、(M⁺)₂CO₃ (式中、M⁺はリチウム、ナトリウムまたはカリウムなどの適当な1価カチオン)で示される化合物または式: M⁺CO₃⁻ (式中、M⁺はマグネシウムやカルシウムなどの2価カチオン)で示される化合物をいう。

8

「シアノ酢酸エステル」なる語は、CH(CN)(R¹)CO₂R² (式中、R¹およびR²は独立に水素、アルキルおよびアリアルアルキルから選ばれる)で示される化合物をいう。

「エナミン」なる語は、C(NR¹R²)(R³)=CHR⁴ (式中、R¹およびR²は独立に炭素数1~10のアルキル、R³およびR⁴は独立に水素、アルキルおよびアリアルアルキルから選ばれる)で示される化合物をいう。

「フッ化物」なる語は、式: MF (式中、M⁺はリチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムまたはアルキルアンモニウムなどの適当なカチオン)で示される化合物をいう。

「水素化物」なる語は、式: MH (式中、M⁺はリチウム、ナトリウムまたはカリウムなどの適当なカチオン)で示される化合物をいう。

「水酸化物」なる語は、式: M⁺OH (式中、M⁺はリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはアルキルアンモニウムなどの適当なカチオン)で示される化合物をいう。

「マロン酸エステル」なる語は、式: CH(R¹)(CO₂R²)₂ (式中、R¹およびR²は水素、アルキルおよびアリアルアルキルから選ばれる)で示される化合物をいう。

「マロノニトリル」なる語は、式: CH(R¹)(CN)₂ (式中、R¹は水素、アルキル、アリアルおよびアリアルアルキルから選ばれる)で示される化合物をいう。

「ニトロアルカン」なる語は、式: CH(R¹)(R²)NO₂ (式中、R¹およびR²は独立に水素、アルキルおよびアリアルから選ばれる)で示される化合物をいう。

30

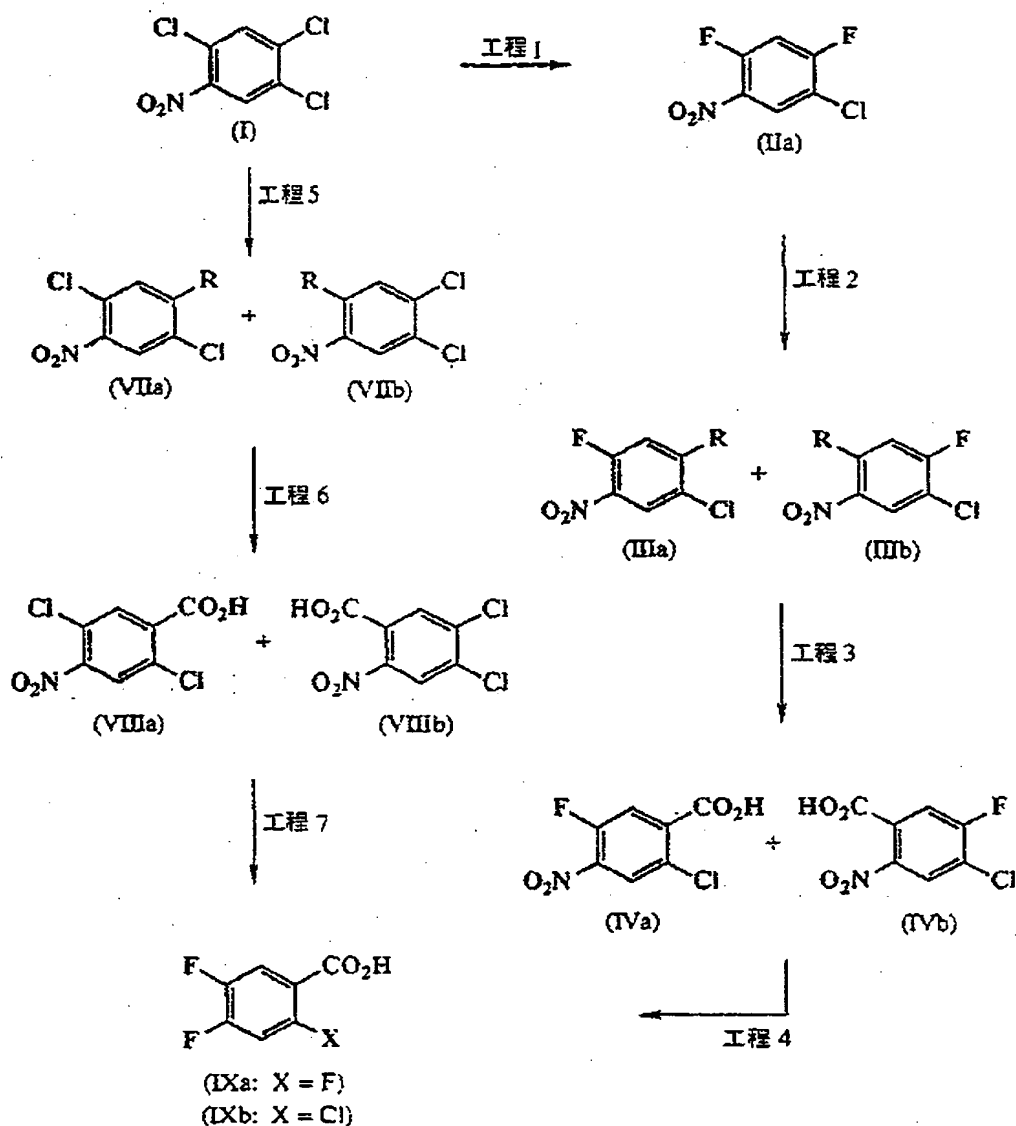
(5)

特許3350051

9

10

反応式I



本発明は、前記反応式を参照すれば一層よく理解されるであろう。反応式Iにおいて、2,4,5-トリクロロニトロベンゼン (I) をフッ化カリウムなどのフッ素化剤を用いたフッ素化反応 (反応工程1) で5-クロロ-2,4-ジフルオロニトロベンゼン (II a) に変換する。ニトロメタンまたはマロン酸エステルなどの求核試薬のア

ニオンに暴露すると、化合物 (II a) は求核置換反応 (工程2) を受けて異性体のニトロベンゼン誘導体 (II I a) および (III b) を生成し、ついでこれをたとえば硝酸を用いて酸化して対応安息香酸 (IV a) および (IV b) とする。その後、安息香酸 (IV a) および (IV b) を脱ニトロフッ素化 (fluorodenitration)、脱塩素フ

13

(7)

特許3350051

14

実施例2

5-クロロ-2-フルオロ-4-(ニトロメチル)ニトロベンゼン(3)および5-クロロ-4-フルオロ-2-(ニトロメチル)ニトロベンゼン(4)

酢酸エチル(20ml)中のDBU(16.5g, 0.11モル)を氷浴中で冷却し、ニトロメタン(3.1ml, 0.057モル)で処理した。この溶液を室温で10分間攪拌し、酢酸エチル(20ml)中の化合物2(10.0g, 0.052モル、実施例1から)を同温度にて滴下した。この暗赤色の混合物を2時間攪拌し、ついで室温に温めた。この混合物を10% HCl (10ml)で処理し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して生成物(10.9g, 89.9%)を得た。この生成物は、NMR分析により化合物3および4(2:1の比)からなっていた。これら2つの異性体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサン)により分離した。

化合物3:黄色がかった結晶、融点70~72°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から)(δ ppm):5.64(s, 2H), 7.47(d, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 8.22(d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

化合物4: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から)(δ ppm):5.81(s, 2H), 7.31(d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.44(d, 1H, $J=6\text{Hz}$)

MS(m/z):234(M)

実施例3

2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(5)および4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸(6)

濃硝酸(25ml)および水(20ml)中の実施例2の生成物(12.1g, 0.052モル)を90°Cにて2時間加熱した。この溶液を室温に冷却し、水(20ml)で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル溶液を食塩水で洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。水性層を分離し、濃 HCl で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して生成物(7.5g, 66%)を得た。この生成物はNMR分析により化合物5および6(2:1の比)からなっていた。これら2つの異性体を酢酸エチル-メチレンクロライドから結晶化することにより分離した。

化合物5:融点129~131°C($\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ から)(δ ppm):8.01(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 8.36(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 14.2(br, 1H)

化合物6: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ から)(δ ppm):7.96(d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.45(d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 14.2(br, 1H)

MS(m/z):219(M)

実施例4

2,4,5-トリフルオロ安息香酸(7)

実施例3からの化合物5および6の混合物(10.95g, 50

0.05モル)をチオニルクロライド(5.47ml, 0.075モル)で処理し、混合物を室温で4時間還流した。過剰のチオニルクロライドを蒸留により除き、残渣物を85~90°C/0.7mmにて蒸留して対応ベンズイルクロライド(10.6g, 89.5%)を得た。

このベンズイルクロライド(10g, 42ミリモル)をテトラメチレンスルホン(30ml)中に溶解した。これに、スプレー乾燥KF(15g, 26ミリモル)およびフタロイルジクロライド(17.5g)を加えた。この混合物を室温下、165°Cにて3時間加熱した。生成物の2,4,5-トリフルオロベンズイルフルオライドを65~70°C/2.5mmにて蒸留した。この蒸留物に水を加え、濾過により安息香酸7を白色結晶(65%収率)として回収した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{CO}$ から)(δ ppm):7.04(m, 1H), 7.82(m, 1H)

MS(m/z):176(M)

実施例5

2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(5)の選択的生成

濃硝酸(3ml)および水(2ml)中の実施例2で調製した生成物(2g, 2.0ミリモル)を100°Cにて40分間加熱した。この混合物を冷却し、水(4ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和重炭酸ナトリウム(5×3ml)で分配した。水性層を酸性にし、酢酸エチルで抽出した。コンバインした酢酸エチル画分を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して化合物5および6(NMRデータにより23:1の比)からなる生成物(0.31g, 50%)を生成した。

実施例6

2-クロロ-4,5-ジフルオロ安息香酸(8)

実施例5の生成物(20g, 91ミリモル)をチオニルクロライド(60ml)中に懸濁し、室温で3時間加熱還流した。過剰のチオニルクロライドを溜去し、得られた酸クロライドをテトラメチレンスルホン(40ml)中に溶解した。この溶液にスプレー乾燥したKF(16g, 276ミリモル)および4-クロロスルホンクロライド(38.5g)を加えた。(この実施例はまた、4-クロロスルホンクロライドの代わりにベンゼンスルホンクロライド(40g)を用いてもよく、実質的に同じ結果が得られる)ついで、この混合物を室温下、125°Cにて3時間加熱した。この反応混合物を70~75°C/1.5mmにて蒸留して純粋な2-クロロ-4,5-ジフルオロベンズイルフルオライドを得た。この液体生成物を水で加水分解し、真空乾燥して化合物8を白色結晶として75%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ から)(δ ppm):7.82(dd, 1H, $J=11\text{Hz}$, 7Hz), 7.91(dd, 1H, $J=11\text{Hz}$, 9Hz)

MS(m/z):192(M)

実施例7

2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニ

(8)

特許3350051

15

ル) マロン酸ジメチル (9) および 2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) マロン酸ジメチル (10)

2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル) マロン酸ジメチル (9a) および 2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) マロン酸ジエチル (10a)

方法1: 化合物9および9aおよびその対応異性体10および10aの調製を、ニトロメタンの代わりにそれぞれマロン酸ジメチルおよびマロン酸ジエチルを用い、実施例2と同様に行った。これら生成物を定量的収率で単離した。各反応において、NMR分析に基づいてマロン酸2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニルおよびマロン酸4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニルの1.2:1比の混合物が生成した。これら異性体生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10%EtOAc/ヘキサン)により分離した。

方法2: DMSO (100ml) 中の水酸化リチウム-水和物 (4.7.9g, 1.14モル) の懸濁液に、15°Cにて適当なジアルキルマロネート (86.4ml, 0.57モル) を加えた。この混合物を室温下で15分間攪拌し、DMSO (50ml) 中の化合物2 (実施例1から、105g, 0.52モル) の溶液を滴下した。得られた暗赤色の混合物を室温下、室温にて3時間攪拌し、10% HClで反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧除去して、各場合にマロン酸2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニルおよびマロン酸4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル (NMR分析に基づいて1.2:1の比) からなる純粋な生成物 (定量的収量) を得た。

化合物9: 融点 51~51°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 3.82 (s, 6H), 5.26 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 8.15 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

化合物10: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 3.82 (s, 6H), 5.37 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

MS (m/z): 323 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

化合物9a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 1.30

(t, 6H, $J=7\text{Hz}$), 4.29 (q, 4H), 5.22 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 8.15 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

化合物10a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 1.31 (t, 6H, $J=7\text{Hz}$), 4.29 (q, 4H), 5.32 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

MS (m/z): 351 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

実施例8

2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル) シアン酢酸メチル (11) および 2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) シアン酢酸メチル

16

(12)

化合物2 (実施例1から、1g, 5.2ミリモル) およびシアン酢酸メチルを用い、実施例2と同様にして化合物11および12の調製を行った。この生成物は、1:2の比の化合物11および12からなり、全収率は100%であった。これら2つの異性体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10%EtOAc/ヘキサン)により分離した。

化合物11: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 3.90 (s, 3H), 5.21 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 8.20 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

化合物12: オフホワイトの固体。融点 92.5~94°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 3.90 (s, 3H), 5.70 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

MS (m/z): 290 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

実施例9

2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル) アセト酢酸エチル (13) および 2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) アセト酢酸エチル (14)

化合物2 (実施例1から、0.5g) およびアセト酢酸エチルを用い、実施例7と同様にして化合物13および14の調製を行った。この生成物は、1:1の比の化合物13および14からなり、全収率は0.7g (89%) であった。これら2つの異性体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10%EtOAc/ヘキサン)により分離した。

化合物13: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 1.20 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, 7.5Hz), 1.84 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.29 (d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 8.16 (d, 1H, 7Hz), 13.15 (s, 1H)

化合物14: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 1.12 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.90 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.09 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.16 (d, 1H, 7Hz), 13.04 (s, 1H)

MS (m/z): 321 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

実施例10

5-クロロ-2-フルオロ-4-(トリクロロメチル) ニトロベンゼン (15) および 5-クロロ-4-フルオロ-2-(トリクロロメチル) ニトロベンゼン (16)

クロロホルムおよび化合物2を用い、実施例2と同様にして化合物15および16の調製を行った。この生成物は、1:1の比の化合物15および16からなり、全収率は44%であった。

化合物15: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 6.91 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 8.12 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

化合物16: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 から) (δ ppm): 6.32 (d, 1H, $J=13\text{Hz}$), 8.29 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

実施例11

ジアルキル(クロロフルオロニトロフェニル) マロネートの酸化による2-クロロ-5-フルオロ-4-ニ

(9)

特許3350051

17

トロ安息香酸(5)および4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸(6)

方法1:実施例7で調製したジアルキルマロネート化合物9/10および9a/10a(2a, 6.56ミリモル)および40%NaOH(13ml)の混合物をそれぞれ70℃で3時間、ついで90℃で13.5時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、沈殿を濾過した。この固体生成物を回収し、水洗し、酢酸エチル中に溶解し、飽和重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性層を濃HClでpHの酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して薄黄色の結晶性生成物(0.72g, 50%)を得た。この生成物の¹H-NMRスペクトルは、化合物5および6の2.6:1の比率の混合物であることを示していた。

方法2:実施例7のマロン酸ジメチル9および10(20a, 0.06モル)および25%硫酸(60ml)の混合物を室温で21時間加熱した。この溶液を氷浴中に冷却し、沈殿を濾過により回収した。得られた固体物質を40%硝酸(60ml)で処理し、混合物を30時間還流した。この溶液を冷却して生成した沈殿を濾過し、水洗し、真空乾燥した。母液を酢酸エチルで抽出することによりさらに生成物が得られた。この生成物(全収量8.81g, 67%)は、NMRスペクトル分析に基づいて約4:1の比率の化合物5および6からなっていた。方法1または2からの生成物を酢酸エチルから結晶化して純粋な化合物5を得た。

実施例12

(クロロフルオロニトロフェニル)アセト酢酸エチルの酸化による2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(5)および4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸(6)

実施例9のアセト酢酸エステル13および14の酸化を実施例11と同様に行った。得られた生成物(0.72g, 50%)は、NMR分析に基づき1:1の比率の化合物5および6からなっていた。

実施例13

選択的フッ素化による2-クロロ-4,5-ジフルオロ安息香酸(8)

各実施例3, 11および12で調製した安息香酸(約2:1の比率の化合物5および6からなる)をコンバインし、実施例4と同様にして対応酸クロライドに変換した。これら酸クロライド(2a, 8.4ミリモル)をテトラメチレンスルホン(4ml)中に溶解し、スプレー乾燥したKF(2.0g, 34.5ミリモル)で処理した。この混合物を室温下、150℃にて3時間加熱し、生成物を70~75℃/15mmにて蒸留した。回収した酸クロライドを水で加水分解し、生成物を真空乾燥して純粋な化合物8を唯一の生成物として得た(0.4g, 24%)。

実施例14

2,5-ジクロロ-4-(1-ニトロエチル)ニトロベンゼン(17)および4,5-ジクロロ-2-(1-ニトロエ

18

チル)ニトロベンゼン(18)

氷浴中で冷却した酢酸エチル(350ml)中のDBU(75.5g, 0.486モル)の溶液に、ニトロエタン(18, 2a, 0.243モル)および2,4,5-トリクロロニトロベンゼン(化合物1, 50a, 0.221モル)を酢酸エチル(100ml)中にて連続的に滴下した。得られた混合物を室温下、室温にて2日間攪拌した。この混合物を10%HClで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル溶液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた生成物は、NMR分析に基づいて1:3の比率の化合物17および18からなっていた(50.3g, 86%)。これら2つの異性体をクロマトグラフィー(シリカゲル, 10%EtOAc/ヘキサン)により分離した。

2,5-ジクロロ-4-(1-ニトロエチル)ニトロベンゼン(17): ¹H-NMR(CDCl₃から)(δ ppm): 1.97(d, 3H, J=7Hz), 6.06(q, 1H), 7.67(s, 1H), 8.01(s, 1H)

4,5-ジクロロ-2-(1-ニトロエチル)ニトロベンゼン(18): 融点48~49℃, ¹H-NMR(CDCl₃から)(δ ppm): 2.01(d, 3H, J=7Hz), 6.25(q, 1H), 7.71(s, 1H), 8.23(s, 1H)

MS(m/z): 282([M+NH₄]⁺)

実施例15

2-(4,5-ジクロロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル(19)および2-(2,5-ジクロロ-4-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル(20)

ニトロメタンの代わりにマロン酸ジメチルを用い、実施例2と同様にして化合物19および20の調製を行った。得られた黄色がかった結晶性生成物は、2.5:1の比率の化合物19および20からなっており、全収率は100%であった。

化合物19: ¹H-NMR(CDCl₃から)(δ ppm): 3.76(s, 6H), 5.24(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.97(s, 1H)

化合物20: ¹H-NMR(CDCl₃から)(δ ppm): 3.83(s, 6H), 5.31(s, 1H), 7.65(s, 1H), 8.21(s, 12H)

MS(m/z): 339([M+NH₄]⁺)

実施例16

2-(2,5-ジクロロ-4-ニトロフェニル)シアノ酢酸メチル(21)および2-(4,5-ジクロロ-2-ニトロフェニル)シアノ酢酸メチル(22)

ニトロメタンの代わりにシアノ酢酸メチルを用い、実施例2と同様にして化合物21および22の調製を行った。得られた生成物は、1:3の比率の化合物21および22からなり、全収率は9%であった。これら2つの異性体をラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 8%EtOAc/ヘキサン)により分離した。

化合物21: ¹H-NMR(CDCl₃から)(δ ppm): 3.90(s, 3H), 5.20(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.01

(10)

特許3350051

19

(s, 1H)

化合物22: 白色固体。融点98.7~99.8°C。¹H-NMR (CDCl₃から) (δ ppm): 3.90 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

MS (m/z): 306 ([M+NH₄]⁺)

実施例17

2-(2,5-ジクロロ-4-ニトロフェニル)アセト酢酸エチル(23)および2-(4,5-ジクロロ-2-ニトロフェニル)アセト酢酸エチル(24)

ニトロメタンの代わりにアセト酢酸エチルを用い、実施例2と同様にして化合物23および24の調製を行った。得られた生成物は、1:3の比率の化合物23および24からなり、全収率は90%であった。これら2つの異性体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 8%酢酸エチル/ヘキサン)により分離した。

化合物23:¹H-NMR (CDCl₃から) (δ ppm): 1.20 (t, 3H, J = 7.5Hz), 1.85 (s, 3H), 4.24 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 13.15 (s, 1H)

化合物24:¹H-NMR (CDCl₃から) (δ ppm): 1.13 (t, 3H, J = 7.5Hz), 1.91 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 13.05 (s, 1H)

MS (m/z): 337 ([M+NH₄]⁺)

実施例18

4,5-ジクロロ-2-ニトロ安息香酸(25)および2,5-ジクロロ-4-ニトロ安息香酸(26)

実施例15からのマロン酸エステル(308a, 0.881モル), HAc(150ml), 水(50ml)および濃HCl(150ml)の混合物を2日間加熱還流し、ついで室温に冷却した。沈殿を濾過により回収し、水洗し、濃HNO₃(200ml)で処理し、混合物を2日間還流した。この溶液を室温に冷却し、得られた薄黄色の沈殿を濾過し、水洗し、真空乾燥した。得られた安息香酸は1.8:1の比率の化合物25および26からなっていた(全収量: 170g, 82%)。

化合物25:¹H-NMR (DMSO-d₆から) (δ ppm): 8.02 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)

化合物26:¹H-NMR (DMSO-d₆から) (δ ppm): 8.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)

実施例19

2,4,5-トリフルオロ安息香酸(7)

実施例18で得た安息香酸を実施例4と同様にしてチオニルクロライドを用いて対応酸クロライドに変換した。ついで、これら酸クロライドを実施例4と同様にしてTMSCl中のKFと反応させて(トリフルオロベンゾイルフル

20

オライドを加水分解した後)2,4,5-トリフルオロ安息香酸を15%の収率で得た。

実施例20

2-クロロ-5-フルオロ-4-(1-ニトロエチル)ニトロベンゼン(27)および4-クロロ-5-フルオロ-2-(1-ニトロエチル)ニトロベンゼン(28)

酢酸エチル(2ml)中のDBU(1.4ml, 10.2ミリモル)の溶液を0°Cに冷却し、ニトロエタン(0.38ml, 5.3ミリモル)および化合物2(1.0g, 5.2ミリモル)で酢酸エチル(3ml)中にて連続的に処理した。得られた暗赤色の溶液を1時間(0°C~20°C)攪拌し、ついで10%HC1を用いて酸性にした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して純粋な化合物27および28(1.1g, 84%)を2:1の比率で得た。これら2つの異性体生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 10%EtOAc/ヘキサン)により分離した。

化合物27:¹H-NMR (CDCl₃から) (δ ppm): 1.96 (d, 3H, J = 7Hz), 6.08 (q, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 11Hz), 8.20 (d, 1H, J = 6.5Hz)

化合物28:¹H-NMR (CDCl₃から) (δ ppm): 2.0 (d, 3H, J = 7Hz), 6.28 (q, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 10Hz), 8.25 (d, 1H, J = 6.5Hz)

MS (m/z): 248 (M⁺)

実施例21

2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロアセトフェノン(29)および4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロアセトフェノン(30)

実施例18の生成物(1.0g, 4.0ミリモル)をメタノール(5ml)中に溶解し、0°Cに冷却した。この溶液に30%Et₂O(10ml)および炭酸カリウム(4.0g, 29ミリモル)を水(10ml)中にて連続的に加えた。この混合物を室温にて一夜攪拌し、酢酸エチルで分配した。酢酸エチル層を5%HC1ついで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させて、2:1の比率の化合物29および30からなる生成物(85.7%)を得た。これら2つの異性体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 8%酢酸エチル-ヘキサン)により分離した。

化合物29: 融点105.4~106.7°C。¹H-NMR (CDCl₃から) (δ ppm): 2.69 (s, 3H), 7.46 (d, 1H, J = 10Hz), 8.15 (d, 1H, J = 6Hz)

化合物30: 融点117.7~119.7°C。¹H-NMR (CDCl₃から) (δ ppm): 2.55 (s, 3H), 7.23 (d, 1H, J = 11Hz), 8.25 (d, 1H, J = 7Hz)

MS (m/z): 235 ([M+NH₄]⁺)

(11)

特許3350051

フロントページの続き

(72)発明者 カラリティス、ピー
アメリカ合衆国07974ニュージャージー
州ニュー・プロヴィデンス、エバーグリー
ン・アベニュー25番

(72)発明者 チャン、ミッチェル・エル
アメリカ合衆国60061イリノイ州ヴァー
ノン・ヒルズ、ボンティアック・レイ
ン212番

(56)参考文献 特開 平3-101642 (J P, A)
特開 昭48-99153 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
CA (STN)
CAOLD (STN)
REGISTRY (STN)